

(12) NACH DEM VERTRAG VON VENEDIG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Dezember 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/099265 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05300

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Mai 2003 (21.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 23 254.7 24. Mai 2002 (24.05.2002) DE
102 54 822.6 25. November 2002 (25.11.2002) DE
103 10 396.1 7. März 2003 (07.03.2003) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 03/099265 A2**(54) **Titel:** PHARMACEUTICAL ACTIVE SUBSTANCE COMBINATION AND THE USE THEREOF(54) **Bezeichnung:** PHARMAZEUTISCHE WIRKSTOFFKOMBINATION SOWIE DEREN VERWENDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of 2-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (nefazodone) or a pharmaceutically compatible salt thereof for producing medicaments used in the treatment of Parkinson's disease.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.

=====

**"Pharmazeutische Wirkstoffkombination sowie deren
Verwendung"**

=====

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Wirkstoffkombination enthaltend Triazolinonderivate sowie die Verwendung von Triazolinonderivaten sowie deren pharmazeutisch verträglicher Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson.

10

Bei der Parkinson'schen Krankheit kommt es zum Abbau von Nervenzellen im Gehirn, die für die Produktion des sogenannten Dopamins benötigt werden. Dopamin gehört zu den Botenstoffen im Gehirn, die den Informationsaustausch zwischen benachbarten Nervenzellen ermöglichen. Durch den Rückgang von Dopamin beim Parkinson Patienten überwiegen andere Botenstoffe, das heißt das Gleichgewichtsverhältnis der Botenstoffe ist gestört. Im Laufe der chronischen Erkrankung kommt es zu einem massiven Ungleichgewicht der Botenstoffkonzentrationen. Zu den Symptomen bei der Parkinson'schen Krankheit gehören insbesondere Koordinationsschwierigkeiten und Störungen der Beweglichkeit.

15

20

In den meisten Fällen beginnt die Krankheit erst im fortgeschrittenen Lebensalter, insbesondere etwa zwischen dem 60. und 70.

25

30

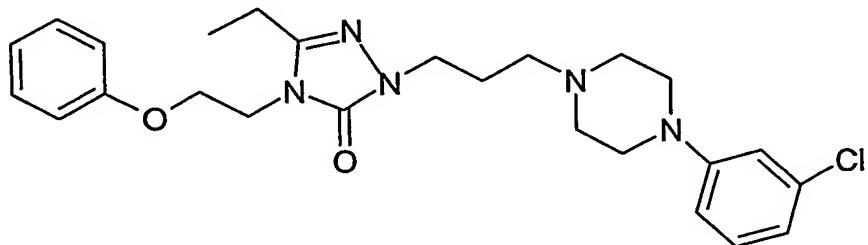
Lebensjahr. In selteneren Fällen setzt der Krankheitsbeginn aber auch wesentlich früher ein, unter Umständen schon vor dem 30. Lebensjahr. Nach Schätzungen leiden weltweit mehr als eine Million Patienten an der Parkinson'schen Krankheit. Problematisch ist, dass oft die Krankheit im frühen Stadium nicht erkannt wird. Daher werden viele Patienten zunächst nicht behandelt.

Eine der gängigen Behandlungsmethoden besteht darin, dass man den fehlenden Botenstoff Dopamin durch Zugabe entsprechender Arzneimittel ersetzt. Problematisch ist dabei, dass bei längerer Einnahme von L-Dopa dessen Wirksamkeit nachlässt, so dass die 5 Dosierung erhöht werden muss. Hohe L-Dopa Dosierungen führen jedoch zu einer Reihe von Nebenwirkungen und bei längerer Einnahme zu unerwünschten Spätfolgen. Dies ist insbesondere bei denjenigen Patienten problematisch, bei denen die Krankheit bereits 10 in vergleichsweise niedrigem Lebensalter ausbricht. Ein hoher Prozentsatz der mit L-Dopa behandelten Patienten zeigt bereits nach einigen Jahren motorische Störungen. Aus diesen Gründen ist man in letzter Zeit verstärkt dazu übergegangen, insbesondere zu Beginn der Therapie sogenannte Dopaminagonisten einzusetzen, die dann 15 teilweise im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit L-Dopa kombiniert werden.

Aus dem Stand der Technik ist Nefazodon, ein Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazin, als Antidepressivum bekannt geworden. Es wird angenommen, dass die antidepressive Wirkung von 20 Nefazodon mit der Verstärkung der Serotonergenaktivität im zentralen Nervensystem zusammenhängt. Als Wirkstoff wird in den entsprechenden Arzneimitteln in der Regel das Nefazodonhydrochlorid verwendet. Dieses Mittel wird ausschließlich gegen depressive Erkrankungen eingesetzt. Vom Hersteller werden in 25 der Gebrauchsinformation einige Nebenwirkungen angegeben, wobei als häufigere Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem unter anderem angegeben wird, dass Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen auftritt. Hieraus schließt der Fachmann, dass 30 Nefazodon zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, bei der ja unter anderem die vorgenannten Symptome auftreten, kontraindiziert ist. Der Fachmann hatte somit keine Veranlassung, die Wirksamkeit

von Nefazodon bei der Behandlung von Morbus Parkinson zu prüfen. Über entsprechende Untersuchungen in dieser Richtung ist dem Anmelder folglich nichts bekannt.

5 Die exakte Formel für Nefazodon ist beispielsweise in der DE 34 43 820 C2 wiedergegeben und entspricht der nachfolgend angegebenen Strukturformel I



10 Nefazodon

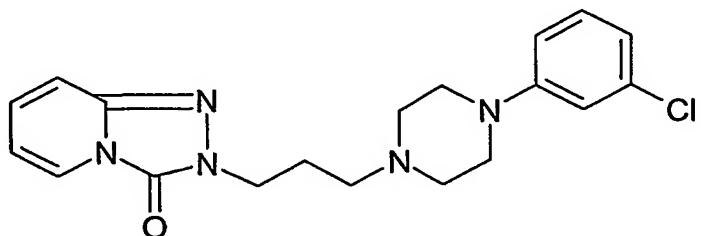
Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on. In der vorgenannten 15 Druckschrift wird Nefazodon als antidepressiv wirksames Mittel bezeichnet. Weitere Indikationen werden nicht angegeben.

Aufgrund der oben genannten Tatsache, dass der Dopaminverbrauch bei Parkinson Patienten nach längerer Behandlungszeit zunimmt, 20 verbunden mit der Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen und dem Auftreten von Langzeitschädigungen und angesichts der weiten Verbreitung der Krankheit, deren Häufigkeit zudem zuzunehmen scheint, besteht ein großes volkswirtschaftliches Bedürfnis daran, Medikamente zu finden, die eine Therapie ermöglichen, bei der die zu 25 verabreichenden L-Dopamin-Dosen gesenkt werden können.

Die ältere nicht vorveröffentlichte Anmeldung DE 102 23 254.7, angemeldet am 24.05.2002, des Anmelders beschreibt bereits die

Verwendung der Triazolinonderivate 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) beziehungsweise dessen pharmazeutisch verträgliche Salze und die Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) bei der Behandlung von Morbus Parkinson.

5 Strukturformel II



10

Trazodon

Überraschenderweise konnte festgestellt werden, dass diese bislang 15 nur als Antidepressiva bekannten Substanzen eine außerordentlich gute therapeutische Wirkung bei der Behandlung der Krankheitssymptome von Morbus Parkinson zeigen. Im Anschluss an diese medizinisch und volkswirtschaftlich bedeutsamen Erkenntnisse wurden weitere klinische Studien mit Versuchsreihen an Patienten 20 durchgeführt, durch die die erstaunliche Wirksamkeit der genannten Wirkstoffe bestätigt werden konnte. Dabei wurden aber zunächst nur jeweils entweder Nefazodon oder Trazodon als Wirkstoff für sich allein bei der Behandlung von Patienten eingesetzt. Bei dem Wirkstoff Trazodon hat sich als nachteilig erwiesen, dass dieser bei den 25 Patienten nach der Einnahme eine gewisse Müdigkeit erzeugt. Die Einnahme dieses Wirkstoffs durch den Patienten am Tage ist daher weniger empfehlenswert.

Bei der Behandlung der Parkinson-Patienten mit den bislang üblichen Dopamin-Medikamenten war es bislang bei der Einnahme des Dopamin-Mittels am Abend üblich, zusätzlich ein sogenanntes Depotmittel dem den Wirkstoff Dopamin enthaltenden Medikament 5 beizugeben, da anderenfalls eine unerwünschte zu rasche Freisetzung des Dopamins im Stoffwechsel des schlafenden Patienten erfolgte, so dass in nachteiliger Weise die Wirkung des Dopamins nicht über eine ausreichend lange Zeitdauer bis zum anderen Morgen hin anhielt. Die dabei üblicherweise verwendeten Depotmittel sind 10 nach dem Stand der Technik sehr kostenaufwendig.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht folglich darin, ein Mittel zur Verfügung zu stellen, welches den Dopaminverbrauch beim Parkinson-Patienten senkt, eine gute Wirksamkeit zur Behandlung der 15 Krankheitssymptome aufweist und dabei möglichst geringe bzw. nur unbedeutende Nebenwirkungen zeigt.

Die Lösung dieser Aufgabe liefert eine erfindungsgemäße Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 20 beziehungsweise eine pharmazeutische Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 17.

Es hat sich bei Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt, dass die Einnahme der vorgenannten 25 erfindungsgemäßen Substanzen bei Parkinson-Patienten überraschenderweise zu einer erheblichen Senkung des Dopamin-Verbrauchs führt. In Patientenversuchen konnte gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten, die regelmäßig L-Dopamin einnehmen, bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon ihren Dopaminverbrauch 30 gegenüber früher ganz wesentlich reduzieren können. Die bei zusätzlicher Einnahme von Nefazodon erforderliche Dopamin-Dosis kann in vielen Fällen auf beispielsweise die Hälfte oder sogar ein

Drittel der bisher bei alleiniger Behandlung mit Dopamin erforderlichen Dosis gesenkt werden. Dabei wird erfindungsgemäß nicht nur die Tagesdosis des Dopamins gesenkt, sondern erstaunlicherweise bewirkt die Nefazodon-Einnahme auch eine bessere zeitliche Verteilung des eingenommenen Dopamins im Körper des Patienten. Dopamin hat gewöhnlich eine relativ kurze Halbwertzeit im menschlichen Körper, so dass seine Wirkung nicht sehr lange anhält. Bei der reinen Dopamintherapie muss der Parkinson-Patient das Dopamin daher relativ häufig über den Tag verteilt einnehmen, beispielsweise im Abstand von zwei bis zweieinhalb Stunden. Da die Wirkung des Dopamins zudem durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln beeinträchtigt wird, wird empfohlen eine zeitlang nach dessen Einnahme keine Nahrungsmittel zu sich zu nehmen. Dies führt zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten, insbesondere wenn die Krankheit bereits im fortgeschrittenen Stadium vorliegt und daher hohe Dosierungen des Dopamins und die relativ häufige Einnahme in kurzen zeitlichen Abständen erforderlich ist. Die erfindungsgemäße Verwendung insbesondere von Nefazodon bzw. dessen Derivaten führt dagegen in vorteilhafter Weise bei Patienten, die gleichzeitig Dopamin einnehmen zu einer zeitlich verteilten Wirkung des Dopamins. Offenbar entsteht aus bislang nicht bekannter Ursache eine Depot-Wirkung, bei der das Dopamin im Körper des Patienten aufgrund der Einnahme des Nefazodons langsamer freigesetzt wird. Dadurch kann die Dopamineinnahme nicht nur in geringeren Dosen sondern auch in größeren zeitlichen Abständen erfolgen.

Weiterhin wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäße Verwendung von insbesondere Nefazodon und dessen Derivaten zu einer Senkung von Nebenwirkungen bei herkömmlichen Parkinson-Medikamenten führt, die Dopamin enthalten. Beispielsweise wird eine unangenehme Nebenwirkung des Dopamins, nämlich das Auftreten einer

unkontrollierten Motorik beim Patienten, durch das Nefazodon positiv beeinflusst.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verwendung von
5 Nefazodon liegt darin, dass dieses einfach oral, insbesondere in
Tablettenform verabreicht werden kann, im Gegensatz zu anderen in
letzter Zeit bekannt gewordenen Medikamenten gegen Parkinson, die
gespritzt werden müssen und zum Teil nur vom Arzt gespritzt werden
können, wenn die Spritze beispielsweise im Kopfbereich in
10 unmittelbarer Nähe zur Hirnregion gesetzt werden muss.

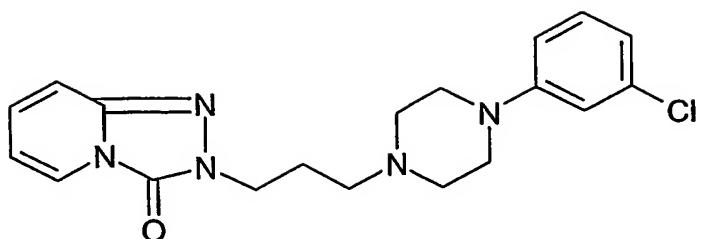
Wenn der erfindungsgemäße Wirkstoff in Tablettenform verabreicht
wird, enthält eine solche Tablette neben dem Wirkstoff selbst in der
Regel übliche Hilfsstoffe. Beispielsweise kommen Hilfsstoffe in
15 Betracht, wie sie für das im Handel befindliche Medikament
„Nefadar ®“ verwendet werden, insbesondere sind dies
mikrokristalline Zellulose, Povidon, Poly(O-carboxymethyl)stärke,
Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat,
Eisenoxid oder dergleichen.

20 Weiterhin ist Nefazodon bzw. dessen übliche arzneimittelverträgliche
Salze im allgemeinen gut verträglich und zeigt nur relativ wenig oder
selten gravierende Nebenwirkungen.

25 Eine bevorzugte Dosierung im Rahmen der vorliegenden Erfindung
liegt bei der täglichen Einnahme von einigen 100 mg, wobei diese
Einnahme vorzugsweise über den Tag verteilt in mehreren Dosen,
vorzugsweise durch Einnahme von Tabletten erfolgt. Üblicherweise
enthalten die Tabletten den Wirkstoff in einer Menge von 100 mg oder
30 200 mg. Eine bevorzugte Tagesdosierung liegt beispielsweise im
Bereich von etwa 300 bis 600 mg täglich, so dass diese durch
Einnahme zwei bis drei mal täglich in Einzeldosen von 100 mg bzw.

200 mg verabreicht werden kann. Beispielsweise kann man wenn eine Gesamtdosis von täglich 500 mg vorgesehen ist morgens 200 mg, mittags 200 mg und abends 100 mg einnehmen. Die erfindungsgemäße Verabreichung des Nefazodon-Präparats führte 5 dazu, dass der Dopaminverbrauch des Patienten erheblich gesenkt werden konnte. Beispielsweise konnte bei einem Patienten, bei dem die Krankheit bereits in vorgeschrittenem Stadium vorlag, die vor der erfindungsgemäßen Behandlung mit Nefazodon erforderliche Tagesdosis von 900 mg bis 1000 mg Dopamin täglich auf eine 10 tägliche Gesamtdosis von nur 300 bis 400 mg, das heißt auf etwa ein Drittel gesenkt werden. Die Einnahme des L-Dopamins konnte in wesentlich geringeren Einzeldosen und gleichzeitig mit höherem zeitlichen Abstand erfolgen, beispielsweise in drei Einzeldosen von ca. 125 mg, die beispielsweise drei mal täglich, das heißt morgens, mittags und abends eingenommen wurden. Dies hatte für den 15 Patienten den wesentlichen Vorteil, dass wegen des größeren zeitlichen Abstands der Einnahme des L-Dopamins die Einnahme der Mahlzeiten in einem gewöhnlichen Rhythmus wie bei einem gesunden Menschen ungestört erfolgen konnte.

20 Neben Nefazodon, kommt im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung als Wirkstoff insbesondere ein anderes Triazolon in Betracht, welches ebenfalls als Substituenten eine Phenylpiperazin- 25 Gruppe enthält, die über eine Propyl-Gruppe mit einem Stickstoffatom des Triazolonrings verbunden ist. Es handelt sich um das 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, welches unter dem Namen Trazodon bekannt geworden ist und in der US Patentschrift 4 338 317 als Antidepressivum beschrieben wird. Die Strukturformel II für Trazodon ist nachfolgend wiedergegeben



Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet 2-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on.

Es ist zu vermuten, dass die sowohl in Trazodon als auch in dem oben genannten Nefazodon enthaltene Triazolinon-Gruppe bzw. die in beiden Fällen mehrere Übereinstimmungen aufweisenden 10 Substituenten, nämlich die Propylphenylpiperazinyl-Gruppe einerseits bzw. die Substituenten in der 4 und in der 5 Position des Triazolrings andererseits für die erfindungsgemäße Wirkung gegen die Parkinson'sche Krankheit verantwortlich sind. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht erforscht.

Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben gezeigt, dass die zusätzliche Einnahme von Coffein, beispielsweise in Tablettenform die genannte positive Wirkung des Nefazodon unterstützt und zur einer weiteren Senkung des Dopaminverbrauchs 20 beim Patienten führen kann. Hier wird beispielsweise die Einnahme einer Einzeldosis von etwa 50 mg bis etwa 0,2 g Coffein in Tablettenform empfohlen. Coffeintabletten mit dieser Wirkstoffdosis sind im Handel erhältlich. Weiterhin wurde festgestellt, dass auch die Einnahme von Acetylsalicylsäure die genannten positiven Wirkungen 25 des Nefazodons unterstützen kann, so dass auch eine ergänzende Therapie mit Acetylsalicylsäure empfehlenswert sein kann. Es bietet sich beispielsweise die Einnahme von Acetylsalicylsäure in Tablettenform mit Einzeldosen von beispielsweise 500 mg pro

Tablette an. Es sind auch Wirkstoffkombinationen von Coffein und Acetylsalicylsäure in einer Tablette möglich, wodurch sich der Vorteil ergibt, dass der Patient nur ein Medikament einnehmen muss.

5 Bei den zuvor beschriebenen weiteren Untersuchungen konnte überraschenderweise festgestellt werden, dass die genannte Tatsache, dass der Wirkstoff Trazodon beim Patienten eine gewisse Müdigkeit erzeugt in besonders vorteilhafter Weise therapeutisch genutzt werden kann. Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Trazodon wurde den Patienten abends verabreicht. Der Wirkstoff Trazodon wirkte beim Patienten schlaffördernd. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung von Parkinson-Patienten mit Nefazodon oder auch Trazodon auch weiterhin eine ergänzende Einnahme von Dopamin durch den Patienten sinnvoll ist. Dies hängt sicher auch von dem jeweiligen Patienten und dem Stadium der Krankheit ab. Die Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon sind daher mindestens in der Lage, eine Senkung der notwendigen Dosis des einzunehmenden Dopamins zu erreichen. Abends wurde den Patienten jedoch bislang aus den zuvor genannten Gründen das zu verabreichende Dopamin in 10 15 20 Verbindung mit einem Depotmittel gegeben.

Durch weitere Untersuchungen konnte nun festgestellt werden, dass der Wirkstoff Trazodon selbst bei dem außerdem eingenommenen Dopamin-Medikament eine Depotwirkung erzeugt. Diese Erkenntnis führt zu dem entscheidenden Therapievorteil, das man nun bei 25 abendlicher Einnahme von Trazodon das zusätzlich zu verabreichende Dopamin-Medikament ohne das bislang notwendige Depotmittel einnehmen kann, wobei dennoch die günstige langsame Freisetzung des Dopamins in der Schlafphase erfolgt. Da das Depotmittel entfällt führt dies zu einem erheblichen Kostenvorteil in 30 der Therapie. Da außerdem das Trazodon schlaffördernd wirkt, wird darüber hinaus auch der Dopamin-Verbrauch in der Schlafphase

gemindert. Am kommenden Morgen kann dann der Patient das für die Verabreichung tagsüber besser geeignete Nefazodon einnehmen. Bei den durchgeführten Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Patienten nach dieser Nefazodon-Einnahme, bei der am Vorabend 5 Trazodon eingenommen wurde, einen gelösten Eindruck machen. Die Kombination der Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon in der Therapie von Morbus Parkinson führt also zu erstaunlich guten Ergebnissen. Dabei erbringt die kombinierte Therapie mit beiden Wirkstoffen, die gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft eingenommen werden 10 können in mehrerer Hinsicht Vorteile, die über die Wirkung bei einer Therapie mit jeweils nur einem der beiden Einzelwirkstoffe hinausgeht.

15 Besonders vorteilhaft und bevorzugt ist die zeitlich abgestufte Anwendung der beiden genannten Wirkstoffe in der Therapie von Morbus Parkinson. Ganz besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Trazodon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon oder eines dieses enthaltenden Mittels am Abend oder vor dem Schlafengehen in Kombination mit der Verwendung von Nefazodon 20 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon beziehungsweise eines dieses enthaltenden Mittels am Tage in einer oder mehreren Einzeldosen.

25 Besonders bevorzugt ist die Verwendung der genannten Wirkstoffe Nefazodon und/oder Trazodon in Arzneimitteln, die in Tablettenform vorliegen. Dabei wird als vorteilhaft angesehen, wenn eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 30 200 mg eines der Wirkstoffe Nefazodon oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält. Dabei kann es auch vorteilhaft sein, beide Wirkstoffe in einer Tablette zu kombinieren, wobei dann die Einzeldosis des einzelnen Wirkstoffs in der Tablette verringert werden kann, so dass beispielsweise auch

-12-

eine Tablette jeweils nur 25 mg Nefazodon und 25 mg Trazodon enthalten könnte. Außerdem ist es möglich, das jeweilige Verhältnis der Wirkstoffanteile in einzelnen Tabletten oder gleichzeitig oder zeitlich versetzt einzunehmenden Kombinationspräparaten zu variieren, wobei es sich aus den zuvor genannten Gründen anbietet, die Dosierung des Wirkstoffs Nefazodon bei der Einnahme am Tage höher zu wählen als den jeweiligen Anteil an Trazodon und dieses Verhältnis zum Abend hin zu verschieben, so dass Abends einzunehmende Tabletten vorzugsweise überwiegend den Wirkstoff Trazodon und in einer nur geringeren Menge den Wirkstoff Nefazodon enthalten. Selbstverständlich ist es auch möglich, den Patienten Abends eine oder mehrere Tabletten einnehmen zu lassen, die nur Trazodon enthalten.

Der Wirkstoff Trazodon kann in dem diesen enthaltenden Arzneimittel als pharmazeutisch verträgliches Salz vorliegen, beispielsweise in Form des Hydrochlorids.

Parkinson-Patienten leiden häufig aufgrund ihrer Krankheit unter Depressionen. Aufgrund der Tatsache, dass bei nicht unter Parkinson leidenden depressiven Patienten die Einnahme von Nefazodon aber auch Trazodon zu Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem führte, beispielsweise zu Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen, ging man bislang davon aus, dass Nefazodon beziehungsweise Trazodon bei an Depressionen leidenden aber nicht von der Parkinson'schen Krankheit betroffenen Patienten kontraindiziert ist. Die nach der Feststellung der Wirksamkeit der Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon bei der Behandlung der Symptome der Parkinson'schen Krankheit von dem Anmelder veranlassten Untersuchungen haben zu der Erkenntnis geführt, dass bei Parkinson-Patienten, insbesondere bei solchen, die parallel mit

Dopamin-haltigen Medikamenten therapiert werden, die
antidepressive Wirkung der Wirkstoffe Nefazodon beziehungsweise
Trazodon besonders in Erscheinung tritt. Es ist daher nach den neuen
Erkenntnissen, die sich aus den Untersuchungen im Zusammenhang
5 mit der vorliegenden Erfindung ergeben, besonders empfehlenswert,
die Wirkstoffe Nefazodon beziehungsweise Trazodon jeweils für sich
genommen, in Kombination miteinander und/oder in Kombination mit
Dopamin-haltigen Arzneimitteln spezifisch auch zur Behandlung von
Depressionen bei Parkinson-Patienten einzusetzen.

10 Weitere Patientenstudien im Rahmen der vorliegenden Erfindung
haben ergeben, dass bei manchen Patienten, die mit Nefazodon
beziehungsweise Trazodon gegen Morbus Parkinson behandelt
wurden zwar eine recht gute Wirkung im Hinblick auf einen Rückgang
15 der Symptome beobachtet wurde, allerdings konnte bei einzelnen
Patienten eine herausragende Wirkung beobachtet werden. Da es für
dieses unterschiedlich gute Ansprechen auf die Wirkstoffe Nefazodon
beziehungsweise Trazodon keine Erklärung gab, wurde dies zum
Anlass genommen weitere Untersuchungen durchzuführen, um die
20 Zusammenhänge aufzuklären.

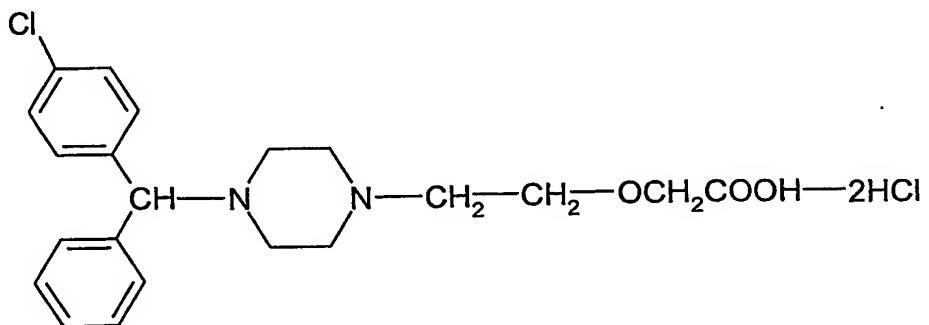
Im Rahmen der genannten weiteren Studien konnte
überraschenderweise festgestellt werden, dass die Einnahme eines
Antihistaminikums eine gute Wirkung bei der Behandlung der
25 Symptome der Parkinson'schen Krankheit zeigt. Eine besonders gute
Wirkung zeigt das Antihistaminikum mit dem Wirkstoff Cetirizin
beziehungsweise ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,
insbesondere das Cetirizindihydrochlorid. Es handelt sich um ein
relativ weit verbreitetes Antihistaminikum, welches zur Behandlung
30 von Allergien wie beispielsweise Heuschnupfen, Juckreizbeschwerden
und dergleichen eingesetzt wird. Cetirizin hat den Vorteil, dass keine
relevanten Nebenwirkungen bekannt sind. Das Arzneimittel ist sehr

gut verträglich und kann sogar von Kindern eingenommen werden. Es
wirkt relativ rasch und es sind keine nennenswerten
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt. In der Regel
genügt eine einmalige tägliche Einnahme. Der Wirkstoff Cetirizin kann
5 beispielsweise in Tablettenform eingenommen werden oder
beispielsweise auch in Form einer Lösung oder Suspension, die oral
zum Beispiel als Saft verabreicht wird. Das Arzneimittel ist in der
Regel rezeptfrei erhältlich. Der Wirkstoff Cetirizin wirkt dadurch, dass
er das Histamin im Körper blockiert.

10

Nach den Literaturangaben handelt es sich bei Cetirizin um ein
vorwiegend peripher wirksames Antihistaminikum. Im Vergleich zu
anderen Antihistaminika soll es eine nur geringe zentral sedierende
Wirkung aufweisen. Die chemische Strukturformel von
15 Cetirizindihydrochlorid ergibt sich aus der nachfolgend
wiedergegebenen

Strukturformel III



20 Cetirizin

Trotz der geringeren zentral sedierenden Wirkung wird nach den
25 Literaturangaben bei Gabe von Cetirizin beim Patienten eine
Verringerung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit festgestellt.
Dies bedeutet, dass die Einnahme des Wirkstoffs bei Parkinson

Patienten nach dem Stand der Technik kontraindiziert wäre. Um so überraschender sind die erfindungsgemäßen Feststellungen, dass insbesondere bei Kombination von Cetirizin mit Nefazodon und/oder Trazodon äußerst gute Erfolge in der Therapie von Morbus Parkinson erzielbar sind.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung des Wirkstoffs Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Verbindung mit einem der eingangs genannten Triazolinonderivate Nefazodon und/oder Trazodon zur Behandlung von Morbus Parkinson. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ebenfalls eine Wirkstoffkombination aus Cetirizin und Trazodon oder Cetirizin und Nefazodon, wobei diese Wirkstoffkombination als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson eingesetzt werden kann. Dies bedeutet, es kann eine Wirkstoffkombination von Cetirizin und Nefazodon oder Cetirizin und Trazodon in einem Arzneimittel vorliegen, es können beide Wirkstoffe in getrennten Arzneimitteln vorliegen, die gleichzeitig eingenommen werden oder beide Wirkstoffe liegen in getrennten Arzneimitteln vor, die zu verschiedenen Zeiten eingenommen werden, jedoch in einer kombinierten Therapie. Die Einnahme des Cetirizins kann beispielsweise einmal täglich erfolgen, da die Wirkung einer Tablette erfahrungsgemäß 24 Stunden anhält. Der außerdem einzunehmende Wirkstoff Nefazodon oder Trazodon kann ebenfalls in Tablettenform als reiner Wirkstoff oder als pharmazeutisch verträgliches Salz vorliegen, beispielsweise in Form des Hydrochlorids. Der Wirkstoff Nefazodon und/oder Trazodon kann mehrmals täglich eingenommen werden, je nach Schwere der Krankheit, wobei eine übliche Einzeldosis bei Einnahme von Tabletten in der Regel zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg eines der Wirkstoffe liegt. Es können auch beide Wirkstoffe Nefazodon und

Trazodon in einem Arzneimittel kombiniert werden. In diesem Fall kann die Wirkstoffdosis des einzelnen Wirkstoffs entsprechend reduziert werden.

5 In Fällen, in denen der Parkinsonkranke außerdem an Allergien leidet ist die Kombination von Nefazodon und/oder Trazodon mit dem Antihistaminikum Cetirizin besonders vorteilhaft, da gleichzeitig die Symptome der Allergie behandelt werden. Da von Cetirizin jedoch keine relevanten Nebenwirkungen bekannt sind, kann dieser Wirkstoff 10 bedenkenlos auch über einen längeren Zeitraum von Parkinsonpatienten eingenommen werden, die nicht an Allergien leiden.

15 Die erfindungsgemäße Kombinationstherapie aus Nefazodon und/oder Trazodon und dem Antihistaminikum Cetirizin hat den Vorteil, dass eine außerdem gegebenenfalls noch erforderliche Einnahme von Dopamin in einer wesentlich geringeren Dosis erfolgen kann als ohne die Einnahme der zuvor genannten erfindungsgemäßen Wirkstoffe. 20 Die Wechselwirkung des Antihistaminikums Cetirizin mit den genannten Triazolinonderivaten, insbesondere mit Nefazodon oder Trazodon ist besonders überraschend, da eine Wechselwirkung zwischen dem Antihistaminikum und anderen am Markt befindlichen Parkinson-Medikamenten nicht festgestellt wurde. Die zwischen dem Antihistaminikum und dem Triazolinonderivat offensichtlich 25 bestehende Wechselwirkung kann bislang aufgrund der Komplexität der biochemischen und physiologischen Abläufe noch nicht wissenschaftlich erklärt werden. Der Anmelder konnte jedoch feststellen, dass das Antihistaminikum die Wirkung des Nefazodons beziehungsweise Trazodons bei der Behandlung der Symptome der 30 Parkinson'schen Krankheit verstärkt.

Patentansprüche:

1. Verwendung von 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.
2. Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon sowie von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.
3. Verwendung von Cetirizin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass diese das Cetirizindihydrochlorid umfasst.
5. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel eine Einzeldosis an Cetirizin von wenigstens etwa 5 mg, vorzugsweise wenigstens etwa 10 mg umfasst.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Cetirizin in Tablettenform, als Lösung oder Suspension vorliegt.

-18-

7. Verwendung nach Anspruch 2, bei der das das Trazodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthaltende Mittel für eine Einnahme am Abend vorgesehen ist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 oder 7, bei der das Arzneimittel in Tablettenform vorliegt, wobei eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg eines der Wirkstoffe Nefazodon oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 2, 7 oder 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen bei Parkinson-Patienten.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei Patienten, die gleichzeitig mit L-Dopamin therapiert werden.
11. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten eine Tagesdosis von insgesamt zwischen etwa 100 mg und etwa 800 mg, ggf. in mehreren Einzeldosen, verabreicht wird.
12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten eine Tagesdosis von zwischen etwa 300 und etwa 600 mg verabreicht wird.
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Nefazodon bzw. dessen pharmazeutisch verträgliches Salz in zwei bis drei Einzeldosen verabreicht wird.
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Nefazodon bzw. dessen

pharmazeutisch verträgliches Salz in einer oder mehreren Einzeldosen von jeweils etwa 100 mg bis etwa 200 mg verabreicht wird.

- 5 15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Nefazodon oder sein pharmazeutisch verträgliches Salz in Tablettenform bestimmt zur oralen Einnahme verabreicht wird.
- 10 16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Verbindung mit der Einnahme eines Coffein und/oder Acetylsalicylsäure enthaltenden Mittels im gleichen Zeitraum zur Behandlung von Morbus Parkinson.
- 15 17. Pharmazeutische Wirkstoffkombination enthaltend 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson.
- 20 18. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach Anspruch 17 enthaltend wenigstens ein Antihistaminikum oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon neben Nefazodon oder Trazodon als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson.
- 25 19. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Antihistaminikum

-20-

Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze umfasst.

20. **Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens das Nefazodon/Trazodon in Tablettenform vorliegt, wobei eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg mindestens eines der Wirkstoffe Nefazodon und/oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält.**

10 21. **Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Antihistaminikum Cetirizin oder dessen Hydrochlorid umfasst.**

15 22. **Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Tablettenform vorliegt und eine Einzeldosis wenigstens etwa 5 mg, vorzugsweise wenigstens etwa 10 mg dieses Wirkstoffs enthält.**

INTERNATIONAHLER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/ 03/05300

A. KLAFFISIERUNG DES ANMELDUNGS- GEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/496 A61K31/135 A61K31/60 A61K31/495 A61P25/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 39 756 A (MERCK PATENT GMBH) 22. Februar 2001 (2001-02-22) Ansprüche 4,5 ---	1,2,7-9, 12-15,17
Y	DE 199 34 432 A (MERCK PATENT GMBH) 1. Februar 2001 (2001-02-01) Ansprüche 4,5 ---	1,2,7-9, 12-15,17
Y	WO 01 51469 A (ACKERMANN KARL AUGUST ;AMSTERDAM CHRISTOPH VAN (DE); BOETTCHER HEN) 19. Juli 2001 (2001-07-19) Ansprüche 6,7 ---	1,2,7-9, 12-15,17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

21. November 2003

09.12.2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beranová, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT 03/05300

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGENENDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OKUN MICHAEL S ET AL: "Depression associated with Parkinson's disease: Clinical features and treatment." NEUROLOGY, Bd. 58, Nr. 4 Supplement 1, 26. Februar 2002 (2002-02-26), Seiten S63-S70, XP008020688 February 26, 2002 ISSN: 0028-3878 Seite S66, rechte Spalte, Absatz 3	1
Y	---	1,2,7-9, 12-15,17
Y	WO 00 61129 A (BARBERICH TIMOTHY J ;RUBIN PAUL D (US); SEPRACOR INC (US); YELLE W 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Seite 10, Zeile 8,13	1,2,7-9, 12-15,17
Y	---	2,7-9, 12,15,17
Y	JORG J: "Treatment schedule for Parkinson's disease" DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT 1983, GERMANY, Bd. 108, Nr. 28-29, 1983, Seiten 1116-1122, XP008020684 Seite 1120, rechte Spalte, Absatz 3	2,7-9, 12,15,17
Y	---	2,7-9, 12,15,17
Y	PASSERO S ET AL: "Depressive symptomatology in Parkinson's disease: Treatment with trazodone" RASSEGNA DI STUDI PSICHiatrici 1983 ITALY, Bd. 72, Nr. 1, 1983, Seiten 86-93, XP008020679 Seite 91, Absatz 1 * Seite 91, "Summary" *	2,7-9, 12,15,17
Y	---	2,7-9, 12,15,17
Y	ANANTH J: "Choosing the right antidepressant" PSYCHIATRIC JOURNAL OF THE UNIVERSITY OF OTTAWA 1983 CANADA, Bd. 8, Nr. 1, 1983, Seiten 20-26, XP008020694 Seite 21, linke Spalte, Absatz 2	2,7-9, 12,15,17
Y	---	2,7-9, 12,15,17
Y	MAYNES D ET AL: "Treatment of depression in Parkinson's disease" NOVA SCOTIA MEDICAL BULLETIN 1986 CANADA, Bd. 65, Nr. 1, 1986, Seiten 14-17, XP008020682 Seite 15, rechte Spalte, Absatz 2	2,7-9, 12,15,17

	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT 03/05300

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGENENDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BENAZZI F: "Parkinson's disease worsened by nefazodone." INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY. ENGLAND DEC 1997, Bd. 12, Nr. 12, Dezember 1997 (1997-12), Seite 1195 XP008020678 ISSN: 0885-6230 * Seite 1195, rechte Spalte, letzter Absatz * ---	1,2,7-9, 12-15,17
Y	ALBANESE A ET AL: "Can trazodone induce parkinsonism?" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY. UNITED STATES APR '1988, Bd. 11, Nr. 2, April 1988 (1988-04), Seiten 180-182, XP008020687 ISSN: 0362-5664 Seite 181, Absatz 2 ---	1,2,7-9, 12-15,17
Y	GENGO F M ET AL: "THE RELATIVE ANTIHISTAMINIC AND PSYCHOMOTOR EFFECTS OF HYDROXYZINE AND CETIRIZINE" CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, Bd. 42, Nr. 3, 1987, Seiten 264-272, XP008024867 ISSN: 0009-9236 Seite 265; linke Spalte -rechte Spalte ---	3-6,11, 12,15, 17-22
Y	GENGO F M ET AL: "ANTIHISTAMINES DROWSINESS AND PSYCHOMOTOR IMPAIRMENT CENTRAL NERVOUS SYSTEM EFFECT OF CETIRIZINE" ANNALS OF ALLERGY, Bd. 59, Nr. 6 PART 2, 1987, Seiten 53-57, XP008024866 SYMPOSIUM ON CETIRIZINE, A RECENT ADVANCE IN SELECTIVE ANTIHISTAMINE THERAPY, NAPLES, FLORIDA, USA, ISSN: 0003-4738 * Seite 56, mittlere Spalte, letzter Absatz bis rechte Spalte, erster Absatz * ---	3-6,11, 12,15, 17-22
Y	POIRIER J ET AL: "Debrisoquine metabolism in parkinsonian patients treated with antihistamine drugs" LANCET 1987 UNITED KINGDOM, Bd. 2, Nr. 8555, 1987, Seite 386 XP001160877 Linke Spalte, Absatz 2 ---	3-6,11, 12,15, 17-22
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT 03/05300

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBENEN UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PEGGS J F ET AL: "Antihistamines: the old and the new." AMERICAN FAMILY PHYSICIAN. UNITED STATES AUG 1995, Bd. 52, Nr. 2, August 1995 (1995-08), Seiten 593-600, XP000980218 ISSN: 0002-838X * Seite 595, rechte Spalte, Absatz "Parkinson's disease" *	3-6,11, 12,15, 17-22
Y	COHEN M M ET AL: "Pharmacotherapy of Parkinson's disease" JOURNAL OF THE MAINE MEDICAL ASSOCIATION 1977 UNITED STATES, Bd. 68, Nr. 4, 1977, Seiten 134-141+146, XP008024543 Seite 137; Tabelle 1	3-6,11, 12,15, 17-22
Y	WATANABE T ET AL: "RECENT ADVANCES IN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY OF THE CENTRAL HISTAMINERGIC NEURON SYSTEM" YAKUBUTSU, SEISHIN, KODO - JAPANESE JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY, KAWASAKI, JP, Bd. 11, Nr. 2, 1. April 1991 (1991-04-01), Seiten 105-121, XP000673774 ISSN: 0285-5313 * Seite 121, "Abstract" *	3-6,11, 12,15, 17-22

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05300

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1, 2, 7-10, 12-16 (teilweise), 17, 18 - 22 (teilweise)

Verwendung von Nefazodon und Trazodon zur Behandlung von Morbus Parkinson

2. Ansprüche: 3-6, 11, 12 - 16 (teilweise), 18 - 22 (teilweise)

Verwendung von Cetirizin zur Behandlung von Morbus Parkinson

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
 PCT 03/05300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19939756	A	22-02-2001	DE	19939756 A1		22-02-2001
			AU	760392 B2		15-05-2003
			AU	7508800 A		19-03-2001
			BR	0013467 A		30-04-2002
			CA	2382295 A1		01-03-2001
			CN	1371365 T		25-09-2002
			CZ	20020499 A3		15-05-2002
			WO	0114332 A1		01-03-2001
			EP	1202966 A1		08-05-2002
			HU	0203406 A2		28-02-2003
			JP	2003507455 T		25-02-2003
			NO	20020827 A		20-02-2002
			SK	2192002 A3		04-06-2002
DE 19934432	A	01-02-2001	DE	19934432 A1		01-02-2001
			AT	252079 T		15-11-2003
			AU	761166 B2		29-05-2003
			AU	6690100 A		13-02-2001
			BR	0012575 A		16-04-2002
			CA	2383769 A1		01-02-2001
			CN	1372545 T		02-10-2002
			CZ	20020020 A3		17-04-2002
			DE	50004104 D1		20-11-2003
			WO	0107434 A2		01-02-2001
			EP	1228041 A2		07-08-2002
			HU	0202479 A2		28-11-2002
			JP	2003505457 T		12-02-2003
			NO	20020306 A		21-03-2002
			SK	202002 A3		04-04-2002
WO 0151469	A	19-07-2001	DE	10000739 A1		12-07-2001
			AU	3368501 A		24-07-2001
			BR	0107578 A		01-10-2002
			CA	2396007 A1		19-07-2001
			CN	1394203 T		29-01-2003
			CZ	20022309 A3		16-10-2002
			WO	0151469 A1		19-07-2001
			EP	1246803 A1		09-10-2002
			HU	0300052 A2		28-05-2003
			NO	20023293 A		08-07-2002
			SK	9712002 A3		03-12-2002
			US	2003130287 A1		10-07-2003
WO 0061129	A	19-10-2000	AU	4215400 A		14-11-2000
			CA	2369225 A1		19-10-2000
			EP	1189616 A2		27-03-2002
			JP	2002541192 T		03-12-2002
			WO	0061129 A2		19-10-2000
			US	6465469 B1		15-10-2002
			US	2002077326 A1		20-06-2002